

(19)



Europäisches Patentamt

Eur p an Patent Office

Office eur péen des br v ts



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 503 471 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **92103739.6**

(22) Anmeldetag: **05.03.92**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 495/14, C07D 495/22, A61K 31/55, //(C07D495/14, 333:00,249:00,243:00), (C07D495/14,333:00,243:00, 235:00),(C07D495/22,333:00, 249:00,243:00,221:00)**

(30) Priorität: **08.03.91 DE 4107521**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.09.92 Patentblatt 92/38

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
(84) **BE CH DE DK ES FR GR IT LI LU NL PT SE AT**

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H.**

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
(84) **GB**

(72) Erfinder: **Weber, Karl-Heinz, Dr.**
Kaiser-Karl-Strasse 11

W-6535 Gau-Algesheim(DE)

Erfinder: **Stransky, Werner, Dr.**

Im Hippel 24

W-6535 Gau-Algesheim(DE)

Erfinder: **Küfner-Mühl, Ulrike, Dr.**

Schlossbergstrasse 8

W-6507 Ingelheim 4(DE)

Erfinder: **Heuer, Hubert, Dr.**

Am Sportfeld 74

W-6501 Schwabenheim(DE)

Erfinder: **Birke, Franz, Dr.**

Albrecht-Dürer-Strasse 23

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(54) **Neue acylaminosubstituierte Hetrazepine.**

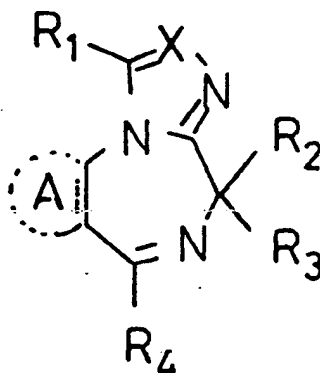
(57) Die Erfindung betrifft neue acylaminosubstituierte Hetrazepine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

EP 0 503 471 A1

Die Erfindung betrifft neue acylaminosubstituiert Hetrzepine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

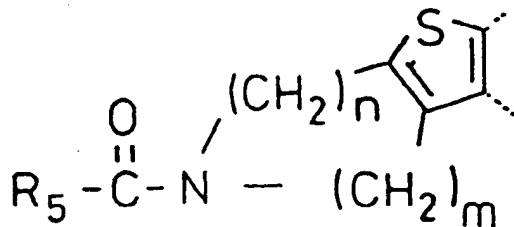
Aus verschiedenen europäischen Patentanmeldungen sind Hetrzepine mit einer PAF-antagonistischen Wirkung bekannt, so z.B. aus den europäischen Patentanmeldungen 254 245, 328 924 und 407 955. Überraschenderweise wurde gefunden, daß Hetrzepine, die eine Acylaminogruppe als Strukturelement aufweisen, verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die neuen Hetrzepine entsprechen der allgemeinen Formel I,



worin

- 25 R_1 Wasserstoff, Halogen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en), bevorzugt Methyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe;
- R_2 Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxymethyl;
- R_3 Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxymethyl;
- 30 R_4 Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt in 2-Stellung, durch Methyl, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Chlor oder Brom, Nitro, Alkoxy, bevorzugt Methoxy und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, Pyridyl oder Thienyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann;
- X Stickstoff oder C-H;
- 35 A ein Rest der Formel
- a)



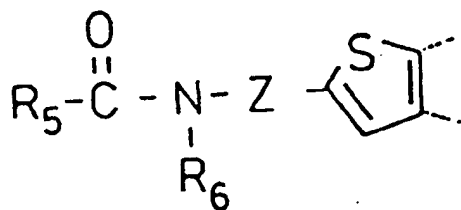
mit

$n = 1, 2$ oder 3

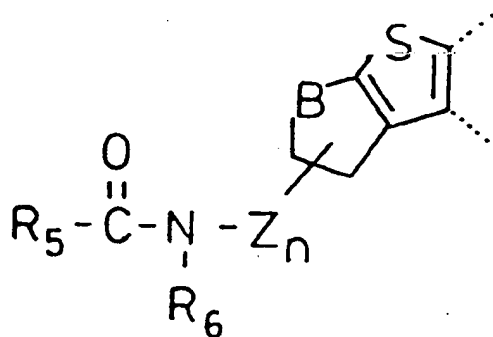
$m = 1, 2$ oder 3

und $m + n = 2, 3$ oder 4 ;

b)



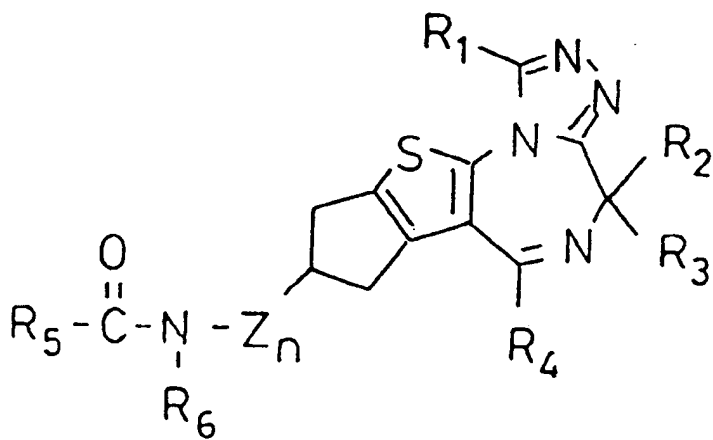
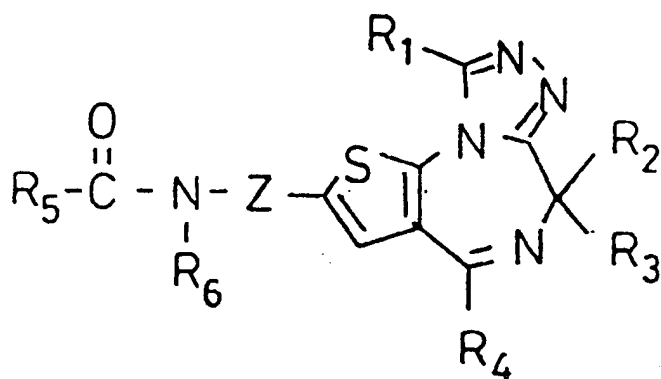
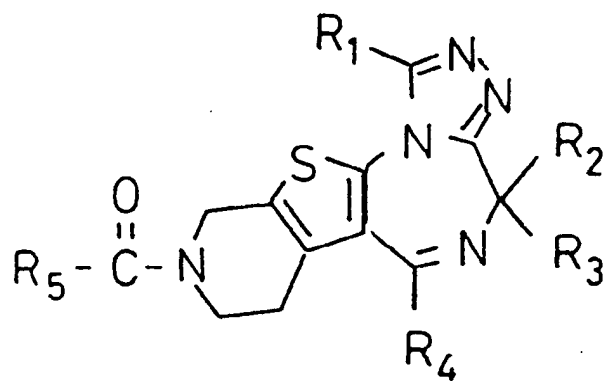
oder
c)



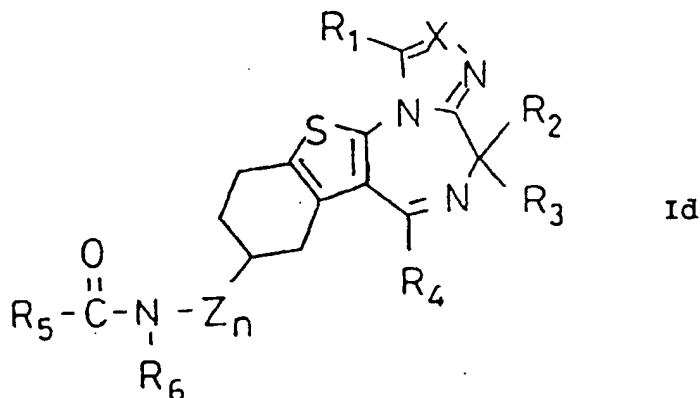
mit B = CH₂ oder -CH₂-CH₂-

worin

- 30 R₅ eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, eine
gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-Aryl;
R₆ Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8, bevorzugt 1 - 4 C-
Atomen; eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe und
Z eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen;
35 Z_n eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen oder eine Einfachbindung,
bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.
Bevorzugt sind Hetrazepine der allgemeinen Formel I



oder



worin

R₁ CH₃;

R₂ Wasserstoff oder Methyl;

20 R₃ Wasserstoff oder Methyl;

R₄ ortho-Chlorphenyl;

R₅ C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes -CH₂-Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Pyridin;

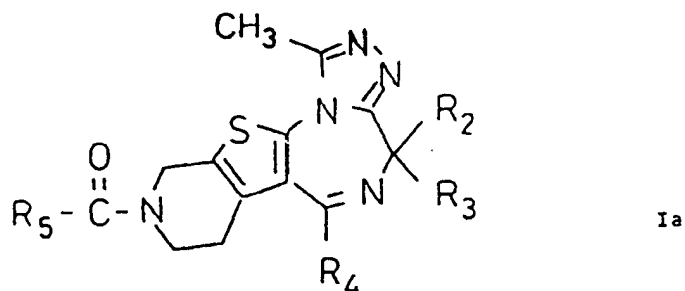
25 R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

Z eine lineare Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, bevorzugt CH₂;

Z_n eine lineare Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen oder eine Einfachbindung;

bedeuten können, - gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.

30 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



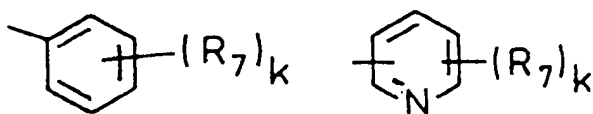
worin

45 R₂ Wasserstoff oder Methyl;

R₃ Wasserstoff;

R₄ ortho-Chlorphenyl;

R₅ einen Rest



55

worin

R₇ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 - bevorzugt 1 bis 4 -

Kohlenstoffatom(en), gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert, gegebenenfalls substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl,

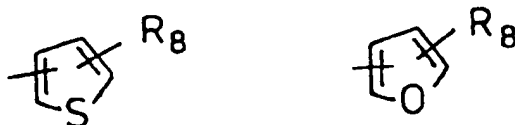
gegebenenfalls substituiertes, unverzweigtes oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en), C₁-C₄-Alkyl-S-, HS-,

Amino, C₁-C₆-Alkylamino,

C₁-C₆-Dialkylamino,

k = 1, 2 oder 3, wobei bei k > 1 R_k gleich oder verschieden sein kann;

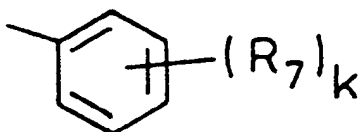
R₅ einen Rest



worin

R₈ Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Entantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.

Bevorzugte Reste R₅ in der allgemeinen Formel Ia sind Reste der allgemeinen Formel



worin R₇ Wasserstoff, Halogen, Methyl, Ethyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, bedeutet, besonders bevorzugt ist der Rest R₇ in der 4-Position des Phenylrings.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können im Diazepinring ein Asymmetriezentrum aufweisen, für den Fall, daß R₂ und R₃ verschieden substituiert sind.

Die bei der Synthese gegebenenfalls anfallenden Gemische optisch isomerer Verbindungen können durch Bildung von Diastereomeren sowie auch die nachfolgenden an sich bekannten Verfahren, wie z.B. durch Kristallisation oder durch chromatographische oder enzymatische Trennverfahren in die einzelnen optischen Isomeren getrennt werden. So zum Beispiel durch eine flüssigchromatographische Trennung, bei denen Cellulosetriacetat als stationäre Phase verwendet wird. Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

Alkyl steht im allgemeinen für einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können, wobei Niederalkylreste für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatom(en) bevorzugt sind. Unter Halogen versteht man die Atome Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteile anderer Reste sind) werden, soweit nichts anderes angegeben ist, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl und tert.-Butyl bevorzugt.

Erfindungsgemäß werden auch die den Acylaminorest (R₅CONR₆-) verbindenden Alkylengruppen Z und Z_n als Alkylreste bezeichnet, um mißverständliche Interpretation des Begriffs "Alkylen" zu vermeiden. Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen einer Hydroxygruppe, einer Alkylgruppe, bevorzugt Methyl substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl genannt.

Phenylreste können beispielsweise mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein.

Soweit nichts anderes angegeben, werden unter Arylgruppen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte aromatische Reste mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen im Ringsystem verstanden, wie z.B. Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Naphthyl, wobei der Phenylring bevorzugt ist. Als Substituenten

können, soweit im einzelnen nichts anderes angegeben ist, ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Halogen, ein oder mehrere Reste aus der Gruppe Alkyl, Alkoxy, Amino, Alkyl- und Dialkylamino, Hydroxy vorliegen, wobei Methyl, iso-Butyl, Hydroxy oder Trifluormethyl bevorzugt sind.

Eine substituierte Phenylgruppe kann beispielsweise auch einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, C₃-C₆-Cycloalkyl, Cyano, NO₂, COH, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Hydroxy, SH, S-C₁-C₄-Alkyl, Hydroxymethyl.

Beispielhaft für substituiertes Phenyl werden genannt:

3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluormethyl, 2-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Ethylphenyl, 4-Propylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-Butylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Iso-butylphenyl, 4-Pentylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 2-Propoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2,3,4,5,6-Pentafluorphenyl

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

PAF zeigt im pharmakologischen Experiment Bronchokonstriktion, Blutdrucksenkung, Auslösung einer Thrombozytenaggregation sowie eine proinflammatorische Wirkung. Diese experimentell nachweisbaren Wirkungen des PAF weisen direkt oder indirekt auf mögliche Funktionen dieses Mediators in der Anaphylaxie, in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale und allgemein in der Entzündung hin.

PAF-Antagonisten werden benötigt, um einerseits weitere pathophysiologische Funktionen dieses Mediators an Tier und Mensch aufzuklären und andererseits pathologische Zustände und Krankheiten, an denen PAF beteiligt ist, zu behandeln. Beispiele für die Indikationen eines PAF-Antagonisten sind Entzündungsprozesse des Tracheobronchialbaumes (z. B. akute und chronische Bronchitis, Asthma bronchiale) oder der Niere (z. B. Glomerulonephritis) oder der Gelenke (z. B. rheumatische Erkrankungen); anaphylaktische Zustände, Allergien und Entzündungen im Bereich der Schleimhäute (z.B. allergische Rhinitis) und der Haut (z.B. Psoriasis) sowie durch Sepsis, Endotoxine oder Verbrennungen bedingte Schockzustände. Weitere wichtige Indikationen für einen PAF-Antagonisten sind Läsionen und Entzündungen im Bereich der Magen- und Darmschleimhaut, wie z.B. Gastritis, im allgemeinen Ulcus pepticum, jedoch insbesondere Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni; zur Behandlung von Thrombosen. Weiterhin erscheinen die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bei den folgenden Indikationsstellungen geeignet:

Obstruktive Lungenerkrankungen, bronchiale Hyperreaktivität; entzündliche Lungenwegserkrankungen, wie z.B. chronische Bronchitis; fibrotische Lungenwegserkrankungen, wie z.B. Fibrosing alveolitis und interstitial pneumonitis syndrome; gynokologische Erkrankungen z.B. Dysmenorrhoe, Schwangerschaftseklampsie, Schwangerschaftsbluthochdruck; Hemmung der Geburtswehen; Herz- Kreislauferkrankungen, wie z.B. Polytrauma, Anaphylaxie, Arteriosklerose; Krankheiten der fehlerhaften Blutgefäßbildung, z.B. fehlerhafte Blutgefäßbildung in den Augen; EPH-Gestose (edema-proteinuria Hypertension); entzündliche und immunologische Erkrankungen; Immunmodulation bei Transplantationen von Fremdgewebe, Immunmodulation bei Leukämie, Metastasenausbreitung z.B. bei bronchialer Neoplasie; weiterhin erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Cyto- und Organoprotektiv, z.B. zur Neuroprotektion, z.B. bei Leberzirrhose, z.B. Schutz bei Strahlenbehandlung, z.B. Anwendung während oder nach chirurgischen Eingriffen und in extrakorporal Kreisläufen; DIC (disseminierte intravasale Gerinnung); zum Einsatz bei Organtransplantationen, zur Verminderung der Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie, z.B. anaphylaktoide Kreislaufreaktionen, Kontrastmittelzwischenfälle, Nebenwirkungen bei der Tumortherapie; hämolytisch-urämisches Syndrom; hepato-renal syndrome, Unverträglichkeiten bei Bluttransfusionen; Leberversagen (z.B. Hepatitis, primär biliär zirrhoris, primär sklerosierende cholangitis), Vergiftungen, z.B. Amanitaphalloides-Intoxikation

[Knollenblätterpilzvergiftung];

Symptome von parasitären Erkrankungen (z.B. Wurmerkrankungen); Autoimmunerkrankungen. Weiterhin sind folgende Indikationen von Interesse: Immundefizienz bei Aids, Diabetes, juvenile Diabetes, diabetische Retinopathie, polytraumatischer Schock, hämorrhagischer Schock, Erkrankungen des ZNS, z.B. Migräne, Agoraphobie (panic disorder); Ischämie, Multiple Sklerose; entzündliche Darmerkrankungen; Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn; pulmonaler Hochdruck sowie chronische ischämische Herzinsuffizienz, PAF Antagonisten der allgemeinen Formel I eignen sich zur Behandlung von pathologischen Blutgasveränderungen, wie beispielsweise respiratorische Acidose, metabolische Alkalose. Allein oder in Kombination mit Anticholinergica können PAF-Antagonisten zur Verbesserung der Blutgaswerte bei Phosphorsäureestervergiftungen

eingesetzt werden. Es ist bekannt, daß PAF-Antagonisten allein - oder in Kombination mit immunsuppressiv wirkenden Verbindungen (z.B. Cyclosporine oder FK-506) zur Behandlung von Asthma, Autoimmunerkrankungen und bei Transplantationen eingesetzt werden können, wobei nicht nur eine Verbesserung der Wirksamkeit aber auch eine Verminderung der Toxizität von Cyclosporinen oder FK-506 zu erwarten sind.

- 5 Weiterhin wird vorgeschlagen, PAF-Antagonisten in Kombination mit Antihistaminica zu verwenden. Bezüglich der Definition der Antihistaminica wird inhaltlich auf die Europäische Patentanmeldung 345 731 Bezug genommen. Ferner ist bekannt, daß PAF-Antagonisten in Kombination mit β_2 -Mimetica zur Behandlung des Asthma bronchiale eingesetzt werden können.

- PAF assoziierte Interaktion mit Gewebshormon (autocoid hormones), Lymphokine und anderen Mediatoren sind bekannt. PAF-Antagonisten eignen sich auch zur Behandlung des durch verminderte β -Rezeptorstimulation am Herzen bzw. durch Down Regulation der β -Rezeptoren am Herzen verursachten Krankheiten, z.B. zur Behandlung der zu geringen Pumpleistung des Herzens bei akutem Hersversagen, beispielsweise nach Myocardinfarkt und cardiogenem Schock, oder bei chronischen cardiovasculären Erkrankungen wie kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz nach Myocardinfarkt oder bei ischämischen Cardiomyopathien.

- 15 Sie können auch in Kombination eingesetzt werden, vor allem bei solchen Indikationen, für die PAF-Antagonisten geeignet sind. Dementsprechend können die PAF-Antagonisten z.B. mit β -Adrenergika, Parasympatholytika, Corticosteroiden, Antiallergika, Sekretolytika, Antibiotika kombiniert werden. Bei der Kombination mit TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) wird eine bessere Verträglichkeit (Ausschaltung störender Nebenwirkungen) des TNF erreicht; TNF läßt sich daher gewünschtenfalls auch in höheren Dosen einsetzen als bei seiner alleinigen Anwendung.

- 20 (Unter "Kombination" ist hier auch die Anwendung der beiden Wirkstoffe in getrennten Zubereitungen und in einem gewissen zeitlichen Abstand zu verstehen). Bei der gemeinsamen Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit β -Adrenergika kann ein synergistischer Effekt erzielt werden, z.B. in der Broncholyse. Sehr vorteilhaft ist auch die Kombination der PAF-Antagonisten mit Immunsuppressiva, z.B. den verschiedenen Cyclosporinen.

Wässrige Lösungen, die einen der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, eignen sich zur Aufbewahrung von Organen, die zur Transplantation bestimmt sind. PAF-Antagonisten eignen sich als Zusatz zu Blut- und Plasma-Konserven.

- Die neuen Verbindungen können topisch, oral, parenteral oder durch Inhalation verabreicht werden. Die 30 Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, z.B. in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffes bestehen, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Inhalationsaerosole, Salben, Emulsionen, Siruppe, Suppositorien.

- Die therapeutischen und prophylaktische Dosis ist abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit 35 des Krankheitszustandes. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei oraler Anwendung zwischen 1 und 200, vorzugsweise zwischen 10 und 80 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 30 mg/Dosis. Für die Inhalation sollen Lösungen, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten, eingesetzt werden, ferner Pulver und Suspensionen in verflüssigten Treibgasen.

- Die neuen Hetrazepine sind sehr starke PAF-Antagonisten und anderen bekannten diazepinoiden PAF-Antagonisten in folgenden Kriterien überlegen:

- es besteht eine totale Dissoziation zwischen dem PAF-Antagonismus und den Benzodiazpin-Receptor vermittelten Effekten;
- überlegende Bindungsaffinität zum PAF-Rezeptor auf gewaschenen Humanplättchen und zeigen eine 45 stärkere Hemmung der PAF-induzierten Plättchenaggregation;
- Darüber hinaus hemmen sie in einer überlegenen Weise die PAF-(30 ng/kg x min) induzierte Bronchokonstriktion nach oraler und parenteraler Applikation am Meerschweinchen in Kombination mit einer sehr langen Wirkdauer (größer 15 Std. nach oraler Applikation am Meerschweinchen).

- Die Hemmung der PAF-induzierten Plättchenaggregation kann nach folgender Methodik bestimmt 50 werden.

- Gesunden männlichen und weiblichen Spendern im Alter von 18 bis 35 Jahren, die mehrere Tage vor Blutentnahme keine Medikamente (Aspirin oder andere nicht steroidale Entzündungshemmer) eingenommen hatten, wurden jeweils 200 ml Blut aus einer nicht gestauten Vene mit Hilfe einer Plastikspritze, in der sich 3,8 %-ige Natriumcitratlösung befand, entnommen. Das Verhältnis Natriumcitratlösung: Blut betrug 1:9. 55 Das Citratblut wurde in Plastikröhrchen bei 150 x g (= 1200 U/min) und Raumtemperatur 20 min lang zentrifugiert (Heraeus Christ Tischzentrifuge 124).

Die Messung der Thrombozytenaggregation in vitro erfolgte nach der Methode von Born und Cross (1963), wobei dem TRP unter ständigem Rühr n ein Aggregationsauslöser (PAF) zugesetzt wurde. Zur

Messung wurde in 1 ml Plastikküvetten, die jeweils einen kleinen Metallstift (Rührer, 1000 U/min) enthielten, 0.8 ml TRP und 0.2 ml modifizierte Tyrode-Lösung (s. unten) gegeben. Die Prüfsubstanz wurde 2 bis 3 min vor Auslösung der Aggregation in einem Volumen von 10 µl zugesetzt. Als Lösungsmittel dienten entweder DMSO und Wasser oder eine verdünnte HCl-Lösung. Die Kontrollansätze enthielten das entsprechende Volumen dieser Lösungsmittel. Nach Registrierung der Ausgangsabsorption (2-3 min) wurde die Aggregation induziert. In einem Volumen von 10 µl erfolgte die Gabe von PAF (5×10^{-8} M; Bachem Feinchemikalien) in die Küvette.

Die modifizierte Tyrode-Lösung hatte folgende Zusammensetzung: 136.9 mM NaCl; 2.68 mM KCl; 0.5 mM $MgCl_2$; 1.8 mM $CaCl_2$; 0.42 mM NaH_2PO_4 ; 5.55 mM Glucose und 11.9 mM $NaHCO_3$.

Zur Beurteilung von Substanzeffekten wurde das Maximum der ersten Aggregationswelle verwendet. Die durch den Aggregationsauslöser induzierte maximale Absorption (= maximale Aggregation = 100 %) wurde gleichzeitig in einem Parallelansatz (im 2. Kanal des Aggregometers) zu jedem Testansatz mitgeführt und als 100 % Wert verwendet. Der unter der Wirkung der Testsubstanz erreichte Aggregationswert wurde als % des Kontrollwertes (-ansatz) angegeben. Mit Hilfe dieses Verfahrens wurden Konzentrationswirkungskurven mit einem Stichprobenumfang von jeweils $n = 4$ erstellt und IK_{50} -Werte (Konzentration bei einer 50 %igen Aggregationshemmung) berechnet.

[³H]PAF-Rezeptor-Bindung an vitalen humanen Blutplättchen

Bestimmt wird die konkurrierende Wechselwirkung von Prüfsubstanzen (hier PAF-Antagonisten) mit der bekannten Wechselwirkung des Radioliganden [³H]PAF zum gleichen Rezeptor. Die Bindungsstudien wurden an vitalem menschlichen Thrombozyten vorgenommen. Blutproben von gesunden Spendern wurden mit ACD-Puffer verdünnt und zentrifugiert (15 Min., 160 x g). Das blättchenreiche Plasma wird durch Chromatographie an Sepharose CL-2B [Zum Eluieren: HEPES-Puffer, pH 7,4 20 ° C] gereinigt.

Definierte Mengen [z.B. 800 µl] der Blättchen-suspension wurden 90 Min. bei Raumtemperatur inkubiert, d.h. vermischt mit:

- a) einer 30 pikomolaren [³H]PAF-Lösung, verdünnt mit Puffer.
- b) mit einer 30 pikomolaren [³H] PAF-Lösung, die gleichzeitig eine µ-molare (nicht markierte) PAF-Lösung enthält,
- c) mit der 30 pikomolaren [³H]PAF-Lösung und den Lösungen der Prüfsubstanzen (unterschiedliche Konzentrationen)
 - a) Dient zur Ermittlung der totalen Bindung,
 - b) Dient zur Ermittlung der unspezifischen Bindung.

Die Reaktion wurde durch Vakuumfiltration abgestoppt. Die Filter mit den Blutplättchen werden mit Scintillationsflüssigkeit versetzt und die verbliebene Radioaktivität in einem Counter gemessen.

Die spezifische Bindung ergibt sich aus totaler Bindung minus unspezifischer Bindung. Man bestimmt entweder die IC_{50} -Werte (d.h. jene Konzentration der Prüfsubstanz, die 50 % des Radioliganden - hier [³H] PAF - vom Rezeptor verdrängt), und gibt diese an.

Oder errechnet hieraus die K_i -Werte. Dies kann computerunterstützt durch ein Iterationsverfahren der Bindungskurven geschehen. IC_{50} - bzw. K_i -Werte sind ein Maß für die Rezeptoraffinität der Testsubstanz. Kleinere Werte zeigen die höhere Affinität an.

Beispiel	[³ H]PAF-Bindung K_i [nM]
1	2.9
1a ((-) Isomer)	1.9
1b ((+) Isomer)	71.0
2	1.8
20	2.2
25	2.4
82	2.5
67	2.8
29	7.8
73	10.0

Im Vergleich zu dem aus dem Stand der Technik (EP 367 110) bekannt n 3-Cyclopropylcarbonyl-6-(2-chlorophenyl)-11-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin,

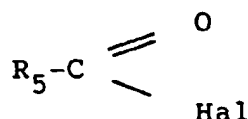
das einen Bindungswert von $K_i = 13$ [nMol] aufweist, zeigen die erfindungsgemäß beanspruchten Verbindungen eine deutliche Überlegenheit auf.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogieverfahren gemäß dem Stand der Technik erfolgen.

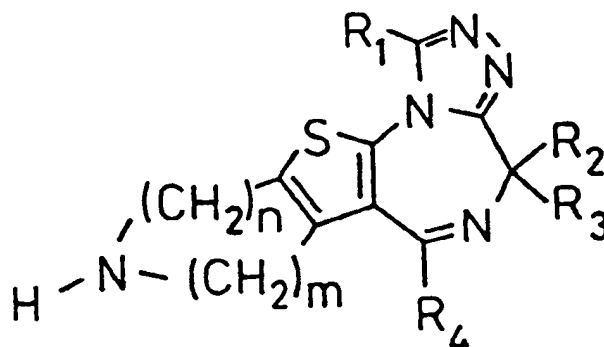
Die erfindungsgemäßen Hetrazepine der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Syntheseverfahren A:

Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, die einen ankondensierten stickstoffhaltigen Heterocyclus aufweisen, sind beispielsweise durch Umsetzung der entsprechend substituierten Säurehalogenide - insbesondere Säurechloride - der allgemeinen Formel II



mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

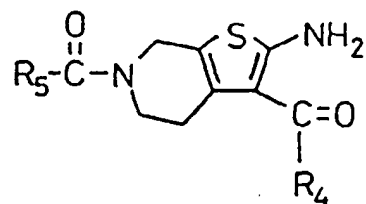


zugänglich. Analoge Reaktionen sind beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 367 110 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

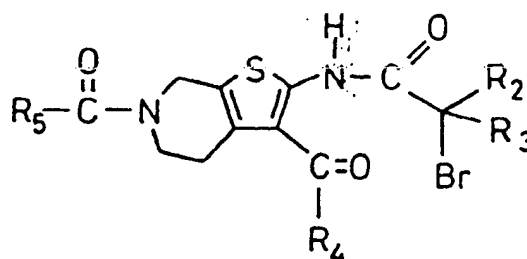
Die Umsetzung der Reaktanden kann beispielsweise in inerten organischen Lösungsmitteln - wie z.B. Dichlormethan, Chloroform, in Dialkylethern, z.B. Diethylether, tert.-Butyl-methylether, Tetrahydrofuran, Aceton, Methylethylketon, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid - durchgeführt werden, vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, wie z.B. Triethylamin, Pyridine, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat. Wird anstelle des Säurechlorids der Formel II die freie Säure oder ein geeignetes Säureanhydrid eingesetzt, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart 1,1-Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder eines anderen Kondensationsreagenzes.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia nach folendem Synthesekonzept hergestellt werden.

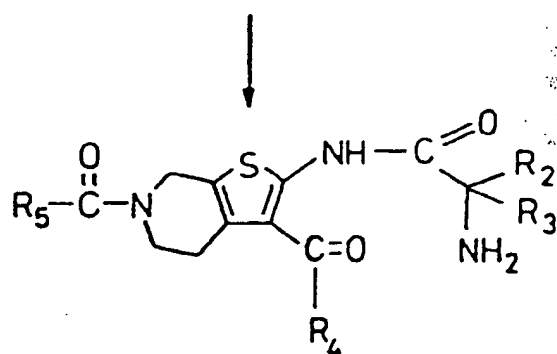
(R₄ hat bevorzugt die Bedeutung ortho-Chlorphenyl, R₅ hat bevorzugt die Bedeutung Methyl)



10
(erster Schritt)



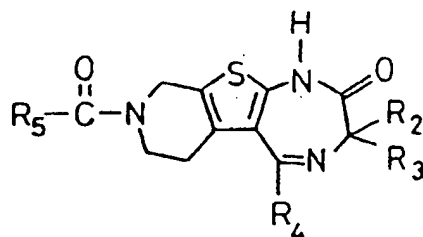
25
(zweiter Schritt)



(dritter Schritt)

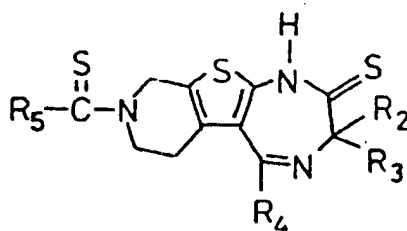
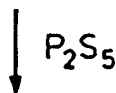
50

55



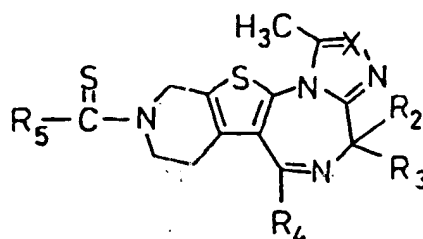
VIII

(vierter Schritt)



IX

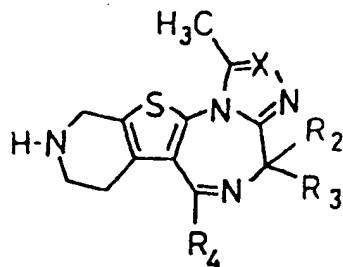
(fünfter Schritt)



X

X = N/CH

(sechster Schritt)



XI

1. Stufe:

Aminothiophene der allgemeinen Formel IV werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel V unter an sich bekannten Bedingungen einer Kondensationsreaktion unterworfen, woraus Verbindungen des Typs

VI resultieren.

Beispielsweise in einer Zweiphasen-Reaktion eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Toluol, Benzol, Xylol in Gegenwart einer Base, wie z.B. Alkalihydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat. Die Umsetzung kann auch in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie z.B. Dichlormethan, Dichlorethan, Tetrahydrofuran, Toluol, Benzol, Xylol oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base ausgewählt aus der Gruppe - Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, eines Alkalihydrides, wie z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid - erfolgen.

Sind R_2 und R_3 = Wasserstoff, so erfolgt die Umsetzung auf dieser Stufe bevorzugt mit Chloressigsäurechlorid, ist R_2 = Methyl und R_3 Wasserstoff, ist das bevorzugte Reagenz V 2-Brompropionsäurebromid, im Fall von R_2 und R_3 = Methyl erfolgt die Umsetzung mit 2-Brom-2-methylpropionsäurebromid.

2. Stufe

Auf dieser Stufe erfolgt die Aminierung mittels gasförmigen Ammoniaks. Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich zwischen 30° und 100°C , entweder durch direkte Umsetzung der Reaktanden oder in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylacetat, Chloroform, Dichlormethan, Methanol, Ethanol oder Pyridin.

3. Stufe

Die Cyclisierung zu dem Diazepinon der allgemeinen Formel VIII erfolgt nach an sich bekannten Verfahren, so z.B. in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z.B. Essigsäure oder Kieselgel unter azeotroper Entfernung des bei der Cyclisierung gebildeten Wassers.

4. Stufe

Die Überführung in das Thion IX erfolgt mit Phosphorpentasulfid unter herkömmlichen Methoden.

5. Stufe

Diese Reaktionsstufe beinhaltet den Aufbau des anellierten Triazolo- oder Imidazolo-estres.

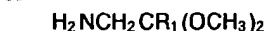
Hierzu kann eine Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einem Säurehalogenid, oder aber mit Hydrazin und anschließend mit einem Säurehalogenid (bevorzugt einem Säurechlorid), oder aber mit einem Orthoester ($R_1\text{-C}(\text{OCH}_3)_3$) umgesetzt werden.

Die Umsetzung des Thions mit einem Säurehalogenid erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dioxan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder einem geeigneten Kohlenwasserstoff, wie z.B. Benzol oder Toluol bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Die Isolierung der Endprodukte geschieht nach bekannten Methoden, wie z.B. durch Kristallisation.

Die Umsetzung des Thions IX mit Hydrazin erfolgt in inerten organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylchlorid oder in geeigneten Kohlenwasserstoffen, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Die weitere Umsetzung mit einem Säurehalogenid IX oder einem Orthoester erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffen, cyclischen oder offenkettigen aliphatischen Ethern, kann aber auch direkt in Substanz erfolgen. Die Isolierung des Endprodukts IA erfolgt nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Kristallisation.

Ein Verfahren zur Herstellung der Imidazo-anellierten Hetrzepine ($X = \text{CH}$) besteht in der Umsetzung des Thions IX mit einem α -Aminoaldehyd-alkylacetal oder mit einem α -Aminoketon-alkylketal der allgemeinen Formel



wobei R_1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclopropylgruppe bedeutet.

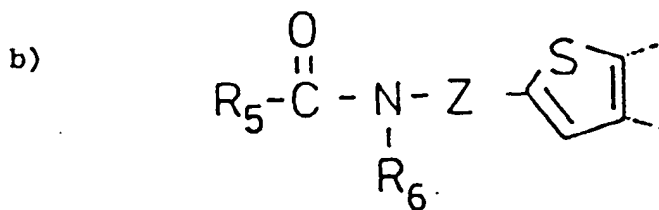
Analogieverfahren zur Synthese eines Acetals oder Ketals sowie ein Analogieverfahren zum Ringschluss sind in der Schweizerischen Patentschrift Nr. 580 099 beschrieben.

6. Stufe

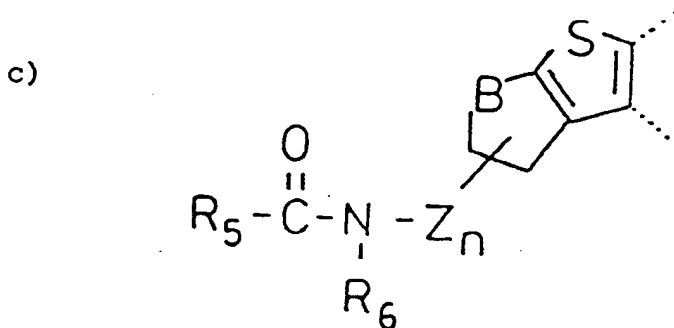
Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt durch Hydrolyse nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Erhitzen in Gegenwart von Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriummethanolat, Natriummethoxid, Kaliummethanolat, Natriummethanolat, Natriummethanolat oder Kaliummethanolat.

Syntheseverfahren B:

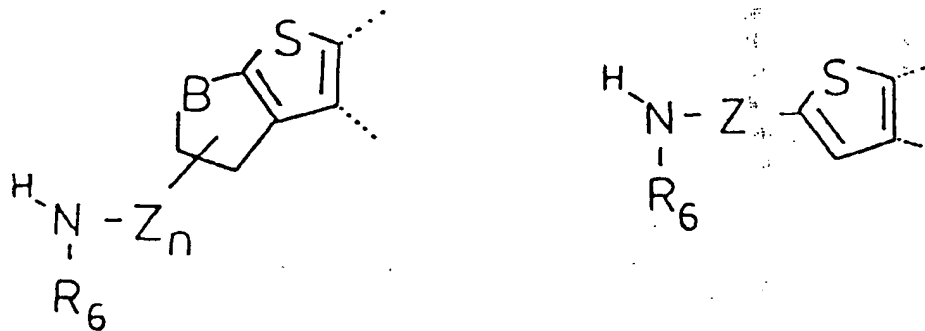
5 Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A einen der Reste



oder



bedeuten können in Analogieverfahren durch Umsetzung der geeigneten Amine der Formel I mit A gleich



mit reaktiven Säurederivaten - insbesondere Säurehalogeniden der Formel $R_5\text{CO-Halogen}$ - erhalten werden. Die Umsetzung kann in inerten organischen Lösungsmitteln bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Die Synthese oben genannter Amine erfolgt beispielsweise in Analogie zu den in den europäischen Patentanmeldungen 230 942 und 254 245 beschriebenen.

Beispiel 1

3-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin

a) 4-Chlorbenzoylpiperidon

40,0 g (0,26 mol) 4-Piperidonhydrochlorid ($\times \text{H}_2\text{O}$) und 38,6 g Kaliumcarbonat werden in 300 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren fügt man 45,4 g 4-Chlorbenzoylchlorid hinzu und läßt 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden unter Rückfluß nachreagieren. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 2N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Aus der organischen Phase erhält man nach dem Entfernen des Extraktionsmittels 38 g eines zähen Öles.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.40 (4H, s, aryl-H); 3.84 (4H, m, N-CH_2); 2.50 (4H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{C=O}$).

b) 2-Amino-3-(2-chlorbenzoyl)-6-(4-chlorbenzoyl)-tetrahydropyrido[2,3-c]-thiophen

Eine Mischung von 16 g (70 mmol) Benzoylpiperidon, 12,7 g o-Chlorcyanoacetophenon und 2,3 g Schwefel in 50 ml Dimethylformamid werden mit 5 ml Triethylamin versetzt und 2 Stunden bei 60 - 70 °C gerührt. Man dampft das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in 100 ml Essigester auf.

Anschließend wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus einer Essigester/Ether-Mischung zur Kristallisation gebracht. Man erhält 17 - 18 g der Titelverbindung in Form gelber Kristalle vom Fp. 208-210 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.68 - 7.19 (10 H, m, aryl-H, NH_2); 4.45 (2H, m, N-CH_2); 3.51 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$); 1.81 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$).

c) 2-(2-Brompropionylamino)-3-(2-chlorbenzoyl)-6-(4-chlorbenzoyl)-tetrahydropyrido[2,3-c]-thiophen

17,0 g (39 mmol) Aminoketon werden in 170 ml Dichlormethan gelöst, zunächst mit 4.1 ml Pyridin und anschließend tropfenweise unter Rühren mit 9.3 g 2-Brompropionsäurechlorid versetzt, wobei man die Temperatur bei 20-25 °C hält. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, dampft das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an SiO_2 (Dichlormethan/Methanol 99 : 1). Aus dem Eluat erhält man nach dem Entfernen des Elutionsmittels 18 g der Titelverbindung in Form von Kristallen vom Fp. 180 - 182 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 12.80 (1H, s, NH-C=O); 7.57 - 7.19 (8H, m, aryl-H); 4.62 (2H, m, N-CH_2); 4.67 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH_3); 3.56 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 1.99 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH_3); 1.94 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$).

d) 2-(2-Aminopropionylamino)-3-(2-chlorbenzoyl)-6-(4-chlorbenzoyl)-tetrahydropyrido[2,3-c]-thiophen

18,0 g Aminopropionylketon werden in einem Autoklaven mit 20 ml Essigester, 15 ml Dichlorethan und 2 g flüssigem Ammoniak 1 Stunde bei 12 - 13 bar auf 100 °C erhitzt. Man dampft den Rückstand ein, nimmt in Dichlormethan auf, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase nach der Phasentrennung. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 16 g der Titelverbindung in Form eines amorphen Rückstandes, der direkt weiter eingesetzt werden kann.

e) 3-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno[3,2-f][1,4]-diazepin-9-on

16 g rohes Aminopropionylaminoketon werden mit 250 ml Toluol und 100 g Kieselgel versetzt und am Wasserabscheider 2 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und der Rückstand dreimal mit jeweils 200 ml siedendem Methanol extrahiert. Die Methanolauszüge werden vereinigt, eingedampft und der Rückstand an SiO_2 chromatographiert (Dichlormethan). Nach dem Eindampfen erhält man durch die Kristallisation aus einer Essigester/Ether-Mischung 6 g der Titelverbindung in Form von Kristallen vom Fp. 258 - 260 °C.

f) 3-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno[3,2-f][1,4]-diazepin-9-thion

(10 mmol) des nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellten Diazepinons, 50 ml Diaethylenglykoldimethylether (Diglyme) und 1,7 g Natriumhydrogencarbonat werden unter Rühren mit 2,5 g Phosphorpentasulfid versetzt und 1,5 Stunden bei 65 - 70 °C gerührt. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, saugt ab und nimmt die Kristalle in einer Dichlormethan/Methanol-Mischung auf. Nach wiederholter Filtration wird die Mischung eingedampft, das verbliebene Wasser mit Toluol azeotrop abdestilliert und der Rückstand über SiO_2 (Methanol/Dichlormethan) chromatographiert. Aus dem Eluat erhält man 3.1 g der Titelverbindung in Form gelber Kristalle, die bei 238 °C schmelzen.

3 g dieses Thions werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.32 g Hydrazinhydrat versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, dampft i. Vak. ein und versetzt den Rückstand mit Ether, wobei dessen Kristallisation eintritt. Man erhält 2,2 g Kristalle vom Fp. 170 - 175 °C. Diese werden in 20 ml Alkohol und 1,2 ml Orthoessigsäureethylester 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand. Man erhält 2,2 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Fp. 269 - 271 °C.

Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man 4,5 g 3-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno[3,2-f]-1,4-diazepin-9-on mit 80 ml absolutem Dioxan und

10,5 g Phosphorpentachlorid 1 Stunde bei Raumtemperatur rührt, das Reaktionsgemisch (Imidchlorid) mit 15 g Essigsäurehydrazid versetzt und 30 Minuten weiterrührt. Man dampft vorsichtig ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert das Produkt mit Dichlormethan und erhält aus den vereinigten Eluaten die offenkettige Verbindung in Form tiefroter Kristalle, die durch Erhitzen mit 10 g SiO₂ in 50 ml Toluol zur Titelverbindung cyclisiert werden.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.65 - 7.19 (8H, m, aryl-H); 5.03, 4.67 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7 Hz, CH-CH₃); 4.05, 3.36 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.59 (3H, s, triazol-CH₃); 2.19, 1.50 (2H, m, N-CH₂CH₂); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, -CH-CH₃).

10 Enantiomerentrennung mit Hilfe einer chiralen Säule

2 g des Racemates werden in 25 ml einer Mischung aus Cyclohexan und Dioxan 1 : 1 gelöst (Ultraschallbad). Diese Lösung gibt man auf eine Chirasphor-Säule der Firma E. Merck, Darmstadt (Korngröße 5 µm) und eluiert im Recycling-Betrieb mit Cyclohexan/Dioxan. Nach vollständiger Enantiomerentrennung werden die Lösungen präparativ aufgearbeitet. Man erhält als erstes Eluat das Isomer (1a) mit [α]_D²⁰ + 36,8 (Methanol) und aus dem zweiten Eluat das Isomer (1b) mit [α]_D²⁰ -36,8° (Methanol).

Beispiel 2

20 3-(4-Isobutylbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]1,4diazepin

a) Ausgehend von N-Acetylpiridon wird analog Beispiel 1 zunächst das 3-Acetyl-6-(2-chlorphenyl)-8-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4,5][3,2-f]-1,4-diazepin-9-on aufgebaut. Hieraus erhält man das 3-Thioacetyl-6-(2-chlorphenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3 : 4',5']thieno-[3,2-f]-1,2,4-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin in Form von Kristallen vom Fp. 290 - 291 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.53 - 7.10 (8H, m, aryl-H); 5.06, 4.67 (2H, m, N-CH₂-); 4.30 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.64, 3.39 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.68 (3H, s, CH₃-triazol); 2.50 (2H, d, J = 6Hz, CH₂-CH); 2.21, 1.87 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.12 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.89 (1H, m, CH(CH₃)₂); 0.90 (6H, d, J = 7Hz, CH(CH₃)₂).

Analog zu dem von uns in der europäischen Patentanmeldung 204 245 früher beschriebenen Verfahren erhält man hieraus durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge die Nor-Verbindung 6-(2-Chlorphenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido[4,3:4',5']thieno[3,2-f]-1,2,4-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin als Kristalle vom Fp. 205 - 207 °C.

15 g (39 mmol) dieser Norverbindung werden in 250 ml gelöst bzw. suspendiert und mit 5,9 Dichlormethan/Triethylamin versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung tropft man bei 10 - 15 °C 7,7 g 4-Isobutylbenzoylchlorid hinzu und läßt 30 Minuten nachrühren. Man wäscht mit Wasser, trennt die organische Phase ab, dampft teilweise ein und chromatographiert den Rückstand an SiO₂ - (Dichlormethan/Methanol 97 : 3). Nach dem Kristallisieren aus einer Dichlormethan/Ether-Mischung erhält man 12,5 g der Titelverbindung in Form von Kristallen vom Fp. 248 - 250 °C. Das 4-Isobutylbenzoylchlorid kann wie auf Seite 34 dargestellt, synthetisiert werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.56 - 7.20 (4H, m, aryl-H); 5.07, 4.47 (2H, m, N-CH₂); 4.30 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.75, 3.40 (2H, m, N-CH₂CH₂); 2.74 (1H, m, CH-C=O); 2.69 (3H, s, CH₃-triazol); 2.19, 1.74 (2H, m, N-CH₂CH₂); 2.13 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.11 (6H, d, -CH(CH₃)₂).

b) 4-Isobutylbenzaldehyd

134 g Isobutylbenzol werden im Autoklaven mit 206 g Benzol und 145,5 g Aluminiumchlorid versetzt und mit trockenem HCl-Gas gesättigt (2-3 bar). Anschließend drückt man Kohlenmonoxid auf, bis ein Druck von 35-40 bar erreicht ist und rührt 4 Stunden bei 25 °C nach. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 kg Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird destilliert. Man erhält aus der Hauptfraktion (Kp₁₅: 122 - 125 °C) 100 g der Titelverbindung entsprechend 61.6 % d.Th.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.99 (1H, s, CH=O); 7.77, 7.28 (4H, 2d, J = 9Hz, aryl-H); 2.55 (2H, d, J = 6Hz, CH₂-CH); 1.90 (1H, m, CH₂-CH-); 0.92 (6H, d, J = 7Hz, CH(CH₃)₂).

c) 4-Isobutylbenzoesäure

39 g des nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellten Aldehyds werden mit 560 ml 2N Natronlauge versetzt. Unter kräftigem Rühren werden allmählich 24 g Kaliumpermanganat zugegeben. Man rührt ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur nach, saugt über Kieselgur ab und säuert das Filtrat mit

konz. Salzsäure an. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält Ausbeute 16 - 17 g der Titelverbindung als Kristalle vom Fp. 138 - 140 ° C.

d) 4-Isobutylbenzoylchlorid

16,2 g der nach dem zuvor beschriebenen Verfahren hergestellten Carbonsäure werden mit 50 ml Benzol und 7,5 ml reinem Thionylchlorid 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Vakuum (K_{p18} : 139 - 141 ° C) destilliert. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute 12 bis 13 g.

Beispiel 3

6-(2-Chlorphenyl)-4H-1-methyl-8-[N-(4-chlorphenylcarbonyl)-N-methyl-3-aminopropyl]-thieno[3.2-f]-[1.2.4]-triazolo[4.3-a][1.4]diazepin

6-(2-Chlorphenyl)-4H-8-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1-methylthieno[3.2-f][1.2.4]triazolo[4.3-a][1.4]diazepin wird in dem System NaBH_4 /tert.-Butanol/Methanol insgesamt 4 - 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt, die Vollständigkeit der Reduktion mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Eluens Methylchlorid/Methanol (9 : 1) kontrolliert, der entstandene Alkohol aus Aceton umkristallisiert, anschließend in Dichlormethan mit Methansulfonsäurechlorid/Triethylamin in das entsprechende Mesylat überführt. Dieses wird innerhalb einer Reaktionszeit von 3 Stunden bei 120 ° C und einem Druck von 11.4 bar mit Methylamin zur Reaktion gebracht und das so erhaltene N-Methyl-3-aminopropyl-Derivat in Pyridin/Dioxan mittels 4-Chlorbenzoylchlorid in 50 %-iger Ausbeute in das gewünschte Amid umgewandelt, das als hellgelbes amorphes Pulver anfällt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3);

δ = 7.52 - 7.19 (8H, m, Aryl-H); 6.43 (1H, s, Thiophen-H); 4.92 (2H, s, CH_2 -7-Ring); 3.86 (2H, m, N- CH_2); 2.86 (3H, s, N- CH_3); 2.84 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -); 2.69 (3H, s, CH_3 -Triazol); 1.99 (2H, m, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -).

Beispiel 4

6-(2-Chlorphenyl)-4H-1-methyl-8-[N-(4-chlorphenylcarbonyl)-N-ethyl-aminomethyl]-thieno[3.2-f][1.2.4]-triazolo[4.3-a][1.4]diazepin

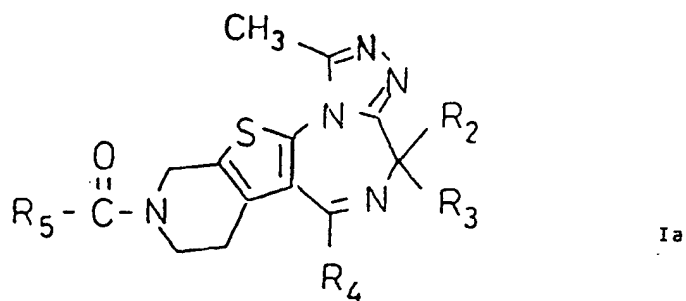
Ausgehend von 6-(2-Chlorphenyl)-8-formyl-4H-1-methylthieno[3.2-f][1.2.4]triazolo[4.3-a][1.4]diazepin und Ethylamin erhält man durch reduktive Aminierung in Methanol als Solvens und Raney-Nickel als Katalysator unter quantitativer Wasserstoffaufnahme bei Raumtemperatur innerhalb einer Reaktionszeit von 3 Stunden die Zwischenverbindung 6-(2-Chlorphenyl)-4H-1-methyl-8-(N-ethyl)-aminomethylthieno[3.2-f][1.2.4]triazolo[4.3-a][1.4]diazepin in Form von Kristallen vom Fp. 153 - 155 ° (Diisopropylether) in 43 %-iger Ausbeute.

Die Zwischenverbindung wird anschließend in Pyridin/Dioxan-Mischung mit 4-Chlorbenzoylchlorid umgesetzt und das Reaktionsprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (9 : 1) als Eluens gereinigt. Man erhält die Titelverbindung als hellgelbes amorphes Pulver in 65 %-iger Ausbeute.



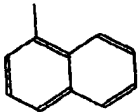

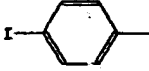
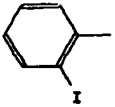

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3);

δ = 7.50 - 7.22 (8H, m, Aryl-H); 6.61 (1H, s, Thiophen-H); 4.95 (2H, s, CH_2 -7-Ring); 4.68 (2H, s, N- CH_2); 3.30 (2H, m, N- CH_2 - CH_3); 2.74 (3H, s, CH_3 -Triazol); 1.15 (3H, t, J = 7Hz, N- CH_2 - CH_3).

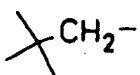
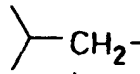
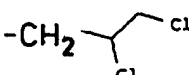
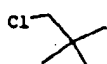

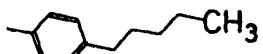

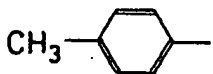
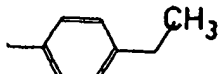
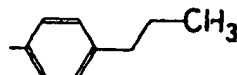
In Analogie zu dem allgemein beschriebenen Syntheseverfahren sowie zu den Beispielen 1 und 2 können folgende Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

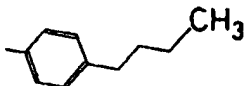
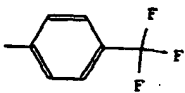
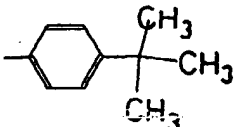
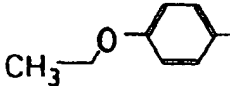
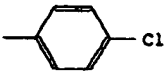
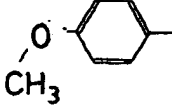

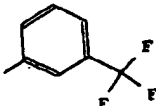
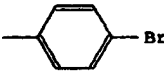
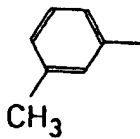


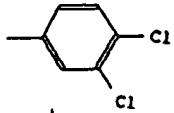
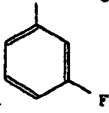
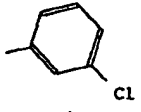
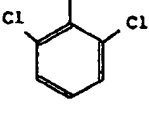
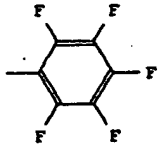
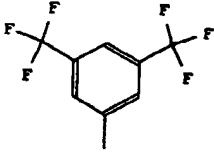
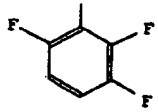
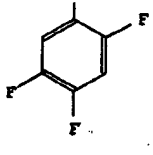
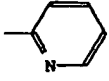
mit R_4 gleich ortho-Chlorphenyl und R_2 , R_3 und R_5 wie in der Tabelle angegeben, synthetisiert werden.

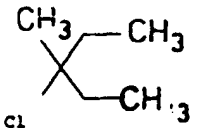
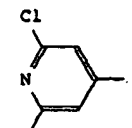
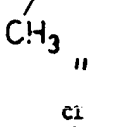
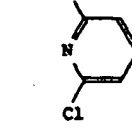
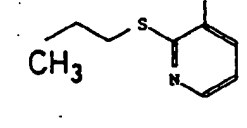
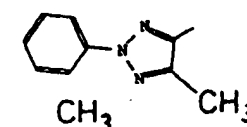
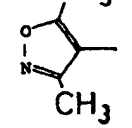
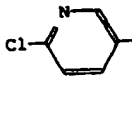
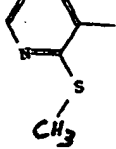
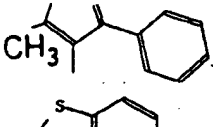
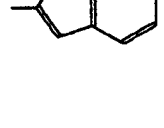
	Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
5	1		H	H	
10	2	"	H	CH ₃	NMR 256-257
15	3		H	CH ₃	NMR 253-255
	4	"	H	H	
20	5		H	CH ₃	
25	6	"	H	H	
30	7		H	CH ₃	260-262
35	8	"	H	H	
40	9		H	CH ₃	
45	10		H	H	
50	11		H	CH ₃	

55

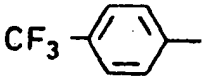
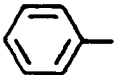
Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
5				
12		H	CH ₃	
10	13 	H	H	
15	14 Cl-CH ₂ -	H	CH ₃	
20	15 	H	H	
25	16 	H	CH ₃	
30	17 	H	H	
35	18 	H	CH ₃	
40	19 	H	H	
45	20 	H	CH ₃	258-259 °C
50	21 	H	H	
55	22 	H	CH ₃	

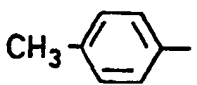
Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp°C
5				
23		H	CH ₃	245-247
10				
24		H	H	
15				
25		H	CH ₃	188-190°C
26	II	H	H	
20				
27		H	CH ₃	
25				
28		H	H	
30				
29		H	CH ₃	210-212°C
35				
30		H	H	
40				
31		H	CH ₃	
45				
32		H	H	
50				
33		H	CH ₃	
55				

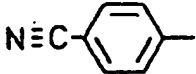
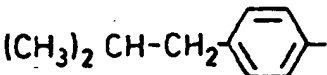
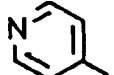

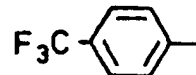
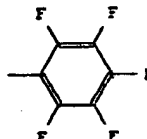
	Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp°C
5	34		H	CH ₃	225-227
10	35		H	H	
15	36		H	CH ₃	
20	37		H	H	
25	38		H	CH ₃	
30	39	H	H	H	
35	40		H	CH ₃	
40	41	H	H	H	
45	42		H	CH ₃	
50	43		H	H	
55	44		H	CH ₃	

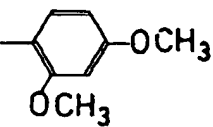
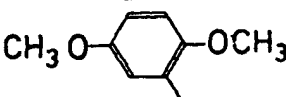
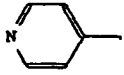
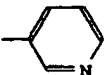
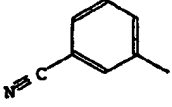
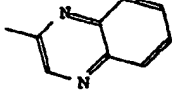
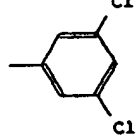
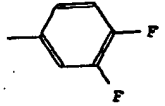

Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
5				
45		H	CH ₃	
10	46	H	H	
				
15	47	H	CH ₃	
				
20	48	H	H	
				
25	49	H	CH ₃	
				
30	50	H	H	
				
35	51	H	CH ₃	
				
40	52	H	H	
				
45	53	H	CH ₃	
				
50	54	H	H	
				
55	55	H	CH ₃	
				

Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
56		H	CH ₃	
57	"	H	H	
58		H	CH ₃	
59		H	H	
60		H	CH ₃	
61		H	H	
62		H	CH ₃	
63	"	H	H	
64		H	CH ₃	
65		H	H	
66		H	CH ₃	

Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
67		H	CH ₃	305-307 °C
68	"	H	H	
69	"	CH ₃	CH ₃	
70		H	H	
71	"	H	CH ₃	248-250 °C
72	"	CH ₃	CH ₃	
73	(CH ₃) ₃ C-	H	CH ₃	255-257 °C
74	"	H	H	
75	"	CH ₃	CH ₃	
76	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	CH ₃	
77	"	H	CH ₃	225-226 °C

Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
5				
78		CH ₃	CH ₃	
10	79	H	H	
15	80	CH ₃	CH ₃	
	81	H	H	
20	82	H	CH ₃	255-256 °C
25	83	CH ₃	CH ₃	
30	84	CH ₃	CH ₃	
35	85	H	H	
40	86	H	CH ₃	NMR
45	87	H	H	178 - 180
50	88	CH ₃	CH ₃	242 - 247
55				

	Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp °C
5	89		H	CH ₃	NMR 260 - 262
10	90	"	H	H	
15	91	"	CH ₃	CH ₃	
20	92		H	H	242 - 243
25	93	"	H	CH ₃	NMR 245 - 247
30	94	"	CH ₃	CH ₃	
35	95		CH ₃	CH ₃	
40	96		CH ₃	CH ₃	
45	97		H	CH ₃	NMR 305 - 307
50	98	"	CH ₃	CH ₃	
	99		CH ₃	CH ₃	

	Nr.	R ₅	R ₂	R ₃	Fp°C
5	100		H	CH ₃	NMR 268
10	101		H	H	
15	102		H	CH ₃	
	103	II	H	H	
20	104		H	CH ₃	
25	105	II	H	H	
30	106		H	CH ₃	
35	107		H	H	
40	108		H	CH ₃	
45	109		H	H	
50	110		H	CH ₃	

In d r Tabelle I bedeutet das Symbol "II" die Wiederholung eines Substituenten.

Nachfolgend sind die ¹H-NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen der vorstehenden Tabelle I aufgeführt.

Beispiel 2

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.81 - 7.09 (7H, m, aryl- und thiophen-H); 5.06, 4.81 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.34 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.59 (3H, s, CH₃-triazol); 2.27, 1.60 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.89 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

5 Beispiel 3

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.83; 7.02; 6.63 (3H, 3' m, Furan-H); 7.59 - 7.30 (4H, m, aryl-H); 5.09; 4.77 (2H, m, N-CH₂); 4.26 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 4.02; 3.36 (2H, m, N-CH₂-CH₂-); 2.59 (3H, s, CH₃-triazol); 2.27; 1.60 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃)-

10

Beispiel 20

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.53 - 7.12 (8H, m, aryl-H); 4.97, 4.65 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃) 3.33 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.58 (3H, s, CH₃-triazol); 2.33 (3H, s, CH₃-aryl); 2.19, 1.49 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

15

Beispiel 25

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.55 - 7.19 (8H, m, aryl-H); 4.96, 4.68 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.33 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.58 (3H, s, CH₃-triazol); 2.20, 1.51 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.29 (9 H, s, C-(CH₃)₃).

20

Beispiel 29

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.57 - 6.91 (8H, m, aryl-H); 4.86, 4.68 (2H, m, N-CH₂); 4.33 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.78 (3H, s, OCH₃); 3.32 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.58 (3H, s, CH₃-triazol); 2.20, 1.51 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

25

Beispiel 57

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.58 - 7.16 (8H, m, aryl-H); 4.96, 4.65 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.32 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.63 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -CH₂-CH₃); 2.58 (3H, s, CH₃-triazol); 2.19, 1.51 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH₂-CH₃).

30

35 Beispiel 69

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 8.60; 7.24 (4H, m, pyridin-H); 7.50 - 7.28 (4H, m, aryl-H); 4.84; 4.67 (2H, m, N-CH₂); 4.86 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.61; 3.40, (2H, m, N-CH₂-CH₂-); 2.58 (2H, s, triazol-H); 2.21; 1.67 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.93 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

40

Beispiel 73

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.53 - 7.19 (4H, m, aryl-H); 4.99; 4.55 (2H, m, N-CH₂-); 4.28 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.86; 3.42 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.68 (3H, s, CH₃-triazol); 2.13 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 2.15; 1.75 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃).

45

Beispiel 82

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.58 - 7.16 (8H, m, aryl-H); 4.96, 4.65 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.32 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.63 (2H, qu, J = 7.5 Hz, -CH₂-CH₃); 2.58 (3H, s, CH₃-triazol); 2.19, 1.51 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz, -CH₂-CH₃).

50

Beispiel 86

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.57 - 7.19 (8H, m, aryl-H); 5.06, 4.65 (2H, m, N-CH₂); 4.28 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.37 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.68 (3H, s, CH₃-triazol); 2.18, 1.73 (2H, m, N-CH₂-CH₂-); 2.12 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

55

Beispiel 89

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 8.00 - 7.31 (8H, m, aryl-H); 5.02, 4.70 (2H, m, N-CH₂); 4.33 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.32 (2H, m, N-CH₂CH₂); 2.61 (3H, s, CH₃-triazol), 2.20, 1.49 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

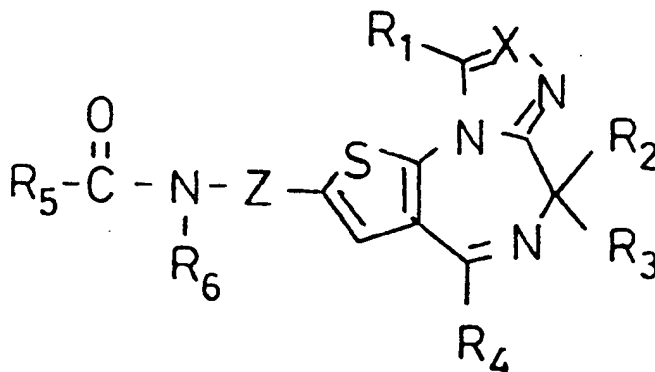
Beispiel 92

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.53 - 7.10 (8H, m, aryl-H); 5.06, 4.67 (2H, m, N-CH₂-); 4.30 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.64, 3.39 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.68 (3H, s, CH₃-triazol); 2.50 (2H, d, J = 6Hz, CH₂-CH); 2.21, 1.87 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.12 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃); 1.89 (1H, m, CH(CH₃)₂); 0.90 (6H, d, J = 7Hz, CH-(CH₃)₂).

Beispiel 97

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.89 - 7.28 (8H, m, aryl-H); 5.06, 4.70 (2H, m, N-CH₂); 4.34 (1H, qu, J = 7Hz, CH-CH₃); 3.33 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 2.62 (3H, s, CH₃-triazol); 2.20, 1.49 (2H, m, N-CH₂CH₂-); 1.88 (3H, d, J = 7Hz, CH-CH₃).

In Analogie zu dem beschriebenen Synthese-Verfahren B so wie den ausführlich beschriebenen Beispielen 3 und 4 können beispielsweise Verbindungen folgender Struktur hergestellt werden:



worin

R₁ Methyl, R₃ Wasserstoff

R₄ ortho-Chlorphenyl und R₅ 4-Chlorphenyl bedeuten und X, Z, R₂ und R₆ wie in der Tabelle angegeben sind.

Z	R ₂	R ₆	X
-CH ₂ -	-CH ₃	Et	N
-CH ₂ -	-CH ₃	Pr	N
-(CH ₂) ₃	-CH ₃	Me	N
-(CH ₂) ₃ -	-CH ₃	Me	H
-(CH ₂) ₃ -	-H	Pr	CH
-(CH ₂) ₇ -	-H	Me	N
-(CH ₂) ₇ -	CH ₃	Me	N
-(CH ₂) ₇ -	-CH ₃	Me	CH
Et = Ethyl			
Pr = n-Propyl			
Me = Methyl			

Beispiel aTabletten, enthaltend 10 mg Substanz B

5

10

Zusammensetzung:	
Substanz B	10,0 mg
Maisstärke	57,0 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>120,0 mg</u>

15

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite gedrückt und bei ca. 45 ° C getrocknet. Das trockne Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

Substanz B = 3-(4-Chlorbenzoyl)-6-(2-chlorphenyl)-8,11-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-4H-pyrido-[4,3
4',5']thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a]-1,4-diazepin

Beispiel bDragées, enthaltend 5 mg Substanz B

30

35

40

Zusammensetzung:	
Substanz B	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>80,0 mg</u>

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45 ° C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

50

Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel cTabletten, enthaltend 50 mg Substanz B

55

EP 0 503 471 A1

Zusammensetzung:	
Substanz B	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>200,0 mg</u>

Herstellung:

Die Substanz B, Calciumphosphat, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet und erneut gesiebt. Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine gepreßt.

Beispiel d

Kapseln, enthaltend 50 mg Substanz B

Zusammensetzung:	
Substanz B	50,0 mg
Maisstärke	268,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>320,0 mg</u>

Herstellung:

Substanz B und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

Beispiel e

Suppositorien, enthaltend 50 mg Substanz B

Zusammensetzung:	
Substanz B	50 mg
Adeps solidus	1.650 mg
	<u>1.700 mg</u>

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40 °C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38 °C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgossen.

Beispiel f

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Substanz B pro 5 ml

Zusammensetzung:	
Substanz B	50 mg
Hydroxyethylcellulose	50 mg
Sorbinsäure	5 mg
Sorbit 70%ig	600 mg
Glycerin	200 mg
Aroma	15 mg
Wasser ad	5 ml

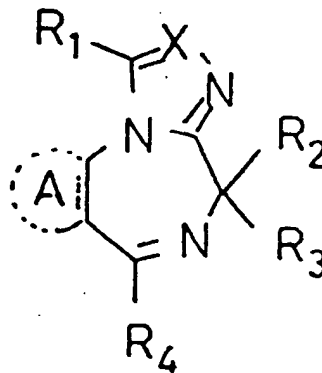
Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70 °C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz B zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Selbstverständlich lassen sich die übrigen erfindungsgemäßen PAF-Antagonisten in den für sie geeigneten Dosierungen in die üblichen galenischen Zubereitungen einarbeiten.

Patentansprüche

1. Neue Hetrazepine der allgemeinen Formel I entsprechen der allgemeinen Formel I,



worin

R₁ Wasserstoff, Halogen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en), bevorzugt Methyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe;

R₂ Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxymethyl;

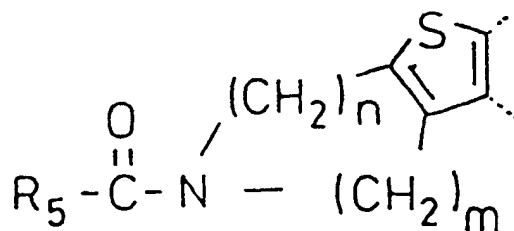
R₃ Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl oder Hydroxymethyl;

R₄ Phenyl, wobei der Phenylring ein- oder mehrfach, bevorzugt in 2-Stellung, durch Methyl, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Chlor oder Brom, Nitro, Alkoxy, bevorzugt Methoxy und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, Pyridyl oder Thienyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann;

X Stickstoff oder C-H;

A ein Rest der Formel

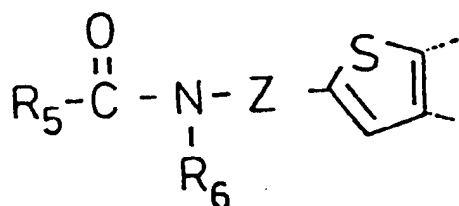
a)



mit

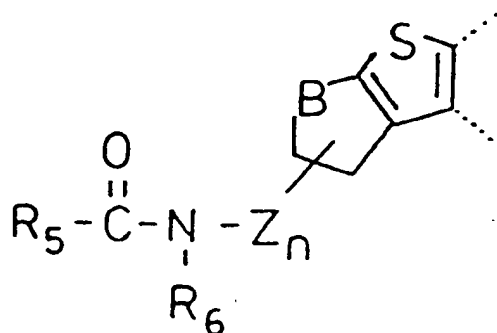
 $n = 1, 2 \text{ oder } 3$ $m = 1, 2 \text{ oder } 3$ und $m + n = 2, 3 \text{ oder } 4$;

b)



oder

c)

mit $B = CH_2 \text{ oder } -CH_2-CH_2-$

45

worin

R_5 eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, CH_2 -Aryl, CH_2-CH_2 -Aryl,

R_6 Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen; eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe und

50

Z eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen

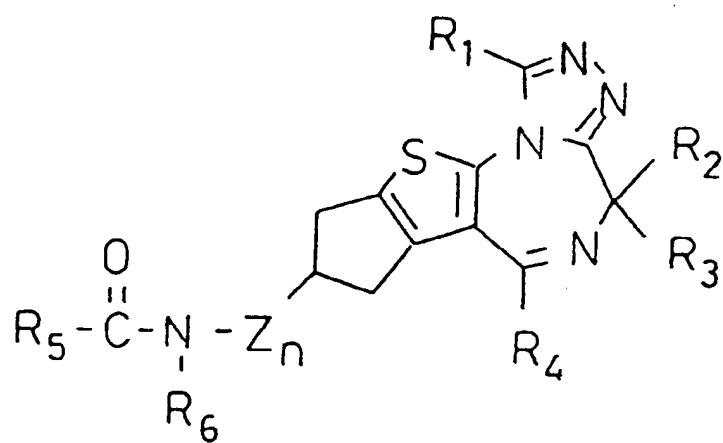
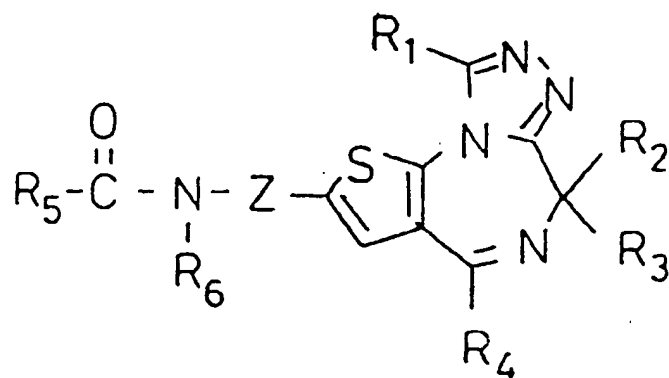
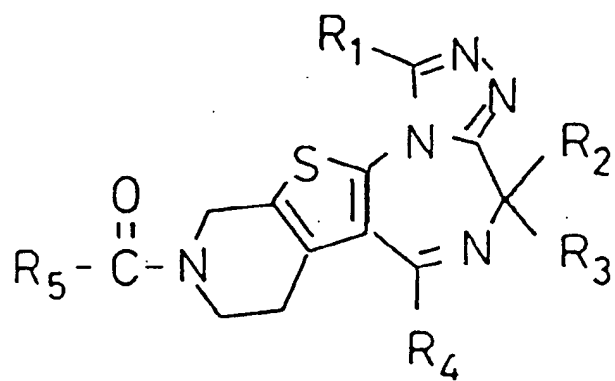
Z_n eine Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen oder eine Einfachbindung

bedeuten können,

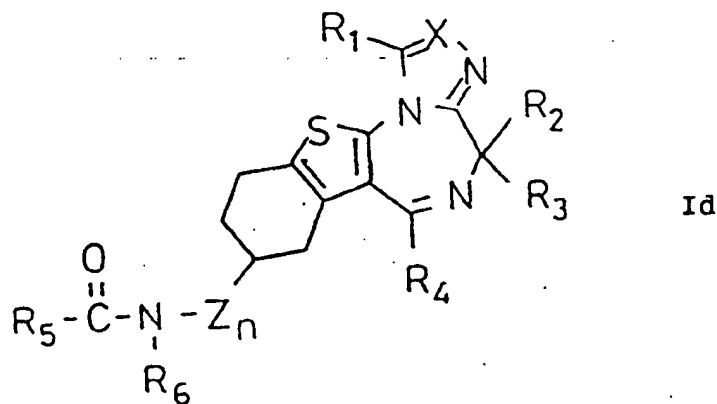
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.

55

2. Neue Hetrazepine der allgemeinen Formel I



oder



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

worin

R₁ CH₃;

R₂ Wasserstoff oder Methyl;

R₃ Wasserstoff oder Methyl;

R₄ ortho-Chlorphenyl;

R₅ C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes -CH₂-Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Pyridin;

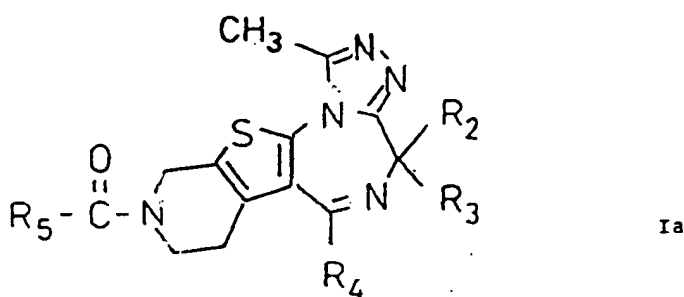
R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

Z eine lineare Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, bevorzugt CH₂;

Z_n eine lineare Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen oder eine Einfachbindung;

bedeuten können, - gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.

3. Neue Hetrazepine der allgemeinen Formel Ia



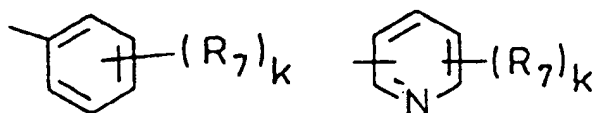
worin

R₂ Wasserstoff oder Methyl;

R₃ Wasserstoff;

R₄ ortho-Chlorphenyl;

R₅ einen Rest



worin

- R_7 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatom(en), gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert, gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes, unverzweigtes oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en),
 C_1 - C_4 -Alkyl-S-, HS-, Amino,
 C_1 - C_6 -Alkylamino,
 C_1 - C_6 -Dialkylamino,
 $k = 1, 2$ oder 3 , wobei bei $k > 1$ R_4 gleich oder verschieden sein kann;
 R_8 einen Rest

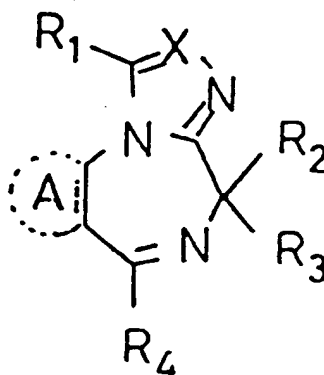


- worin
 R_8 Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten können,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Entantiomeren, ihrer Diastereomeren und ihrer Gemische.

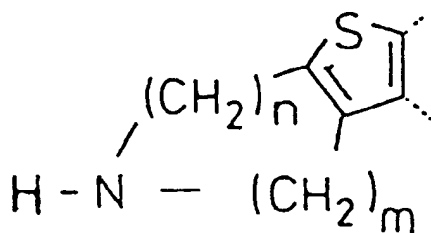
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I - wie in einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein reaktives Säurederivat der Formel

$R_5CO - Y$

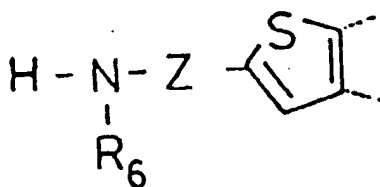
- mit $Y =$ Halogen, OH, oder eine andere reaktive Austrittsgruppe mit einem Amin der allgemeinen Formel



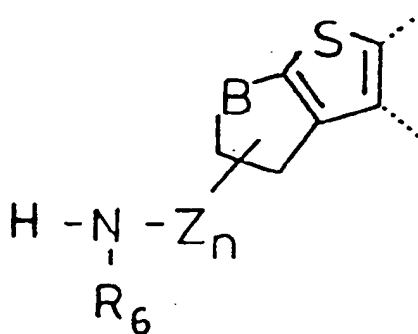
- worin A einen Rest
 a)



mit
 $n = 1, 2$ oder 3
 $m = 1, 2$ oder 3
 und $m + n = 2, 3$ oder 4 ;
 b)



oder
 c)



bedeutet, umsetzt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch endogen gebildetes PAF induziert werden.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 3739

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 367 110 (EISAI CO., LTD.) * Ansprüche; Beispiele 6-9, 34, 35, 37, 43-46 *	1-7	C07D495/14 C07D495/22 A61K31/55
D,X	EP-A-0 328 924 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) * Seite 13, Verbindung 10; Seite 16, Verbindungen 41-44; Seite 17, Verbindungen 47, 48; Zusammenfassung *	1,2,5-7	/(C07D495/14, 333:00,249:00, 243:00) (C07D495/14, 333:00,243:00, 235:00)
D,X	EP-A-0 230 942 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) * Seite 42, Verbindungen 35-38, 41, 42; Ansprüche 1, 8-10 *	1,2,5-7	(C07D495/22, 333:00,249:00, 243:00,221:00)
A,D	EP-A-0 407 955 (BOEHRINGER INGELHEIM KG ET AL.) * Ansprüche 1,4-6; Beispiele *	1,2,5-7	
A,D	EP-A-0 254 245 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) * Ansprüche 1,8-10; Beispiele *	1,2,5-7	
A	EP-A-0 338 993 (SANDOZ AG ET AL.) * Ansprüche 1,6-8 *	1,5-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
BERLIN	18 MAI 1992		HASS C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPF FORM LEO 01.1 (P060)